

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl.

G01N 21/17

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99110609.1

[43]公开日 2000年4月12日

[11]公开号 CN 1250160A

[22]申请日 1999.7.20 [21]申请号 99110609.1

[30]优先权

[32]1998.7.20 [33]US [31]60/093,421

[32]1999.6.15 [33]US [31]09/333,765

[71]申请人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 R·J·沙特勒 H·乔

C·哈特曼

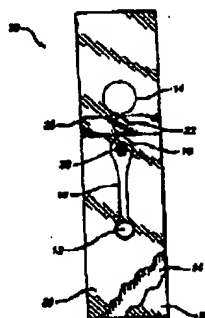
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 崔幼平

权利要求书3页 说明书14页 附图页数11页

[54]发明名称 用于医疗诊断的流体装置

[57]摘要

一种用于测量生物流体的被分析物的浓度或特性，特别是测量血液的凝固时间的流体医疗诊断装置。该装置在其一端具有一个用来导入试样的试样入口，以及在其另一端具有一个用来把试样吸入测量区的泵。一个通道把试样从试样入口传送到测量区，以及一个在测量区与泵之间的停止接合区阻挡试样流动。所需的测量可以通过把该装置放在一台仪器中进行，该仪器在试样与测量区中的试剂相互作用以后对试样的物理特性(通常是光学透射比)进行测量。



ISSN 1008-4274

专利文献出版社出版

BEST AVAILABLE COPY

100730

权 利 要 求 书

1. 一种用于测量生物流体中的被分析物的浓度或特性的流体诊断装置, 该装置包括:

5 由中间层隔开的第一层和第二层, 该第一和第二层中的至少一层具有一个盖在其至少一部分面积上的弹性区, 在该弹性区中, 切口在中间层以及第一和第二层中形成,

a) 一个用于把该生物流体的试样导入该装置中的试样入口;

b) 一第一测量区, 在该测量区中, 对试样的一个物理参数进行测量, 该物理参数与该流体的被分析物的浓度或特性有关;

10 c) 一具有一第一端和第二端的第一通道, 用来提供一条从在该第一端处的该试样入口通到该第一测量区的流体通路;

d) 一个位于该第一通道的第二端的第一囊, 该囊在至少第一或第二层中包括至少一部分弹性区并且具有一个至少与第一测量区和第一通道的总合容积大约相等的容积; 以及

15 e) 一个在该第一通道中位于该第一测量区与第一囊之间第一停止接合区, 该停止接合区包括一个在第一或第二层中的互相对准的通孔, 该通孔上叠置有一第三层.

2. 如权利要求 1 所述的装置, 其中, 该试样入口包括在该第一和中间层中的互相对准的通孔.

20 3. 如权利要求 1 所述的装置, 其中, 该第一停止接合区还包括一个与该第一通孔相对准的第二通孔, 该第二通孔上叠置有一第四层.

4. 如权利要求 1 所述的装置, 该装置还包括一个旁路通道, 用来提供一条无需经过第一测量区和第一停止接合区就可从第一通道
25 到该囊的附加通路.

5. 如权利要求 1 所述的装置, 其中, 至少该第一或第二层是基本上透明的与第一测量区相邻接, 并且所测量的该物理参数是光的透射.

6. 如权利要求 5 所述的装置, 该装置还包括一个邻接第一测量
30 区的反射表面.

7. 如权利要求 1 所述的装置, 其中, 该试样的物理参数在测量区中经历一个变化.

0720

说明书

用于医疗诊断的流体装置

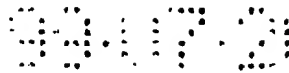
本申请要求保护 1998 年 7 月 20 日提交的美国临时专利申请
5 60/093421 的权利要求。

本发明涉及一种用于测量生物流体中的被分析物的浓度或者特
性的医疗诊断的流体装置。

各种各样的医疗诊断程序包括对生物流体，诸如血液、尿液或
唾液等的检验，这些医疗诊断以这类流体的物理特性或者该流体的
10 某种成分诸如血清的变化为基础。物理特性可以是电子的、磁的、
流体的或光学的特性。当测定光学特性时，这些程序可以利用一种
用来盛装生物流体和试剂的透明的或半透明的装置进行。生物流体
在光吸收方面的变化可以与该流体中的被分析物的浓度或者特性相
联系。通常，把一个光源放在靠近该装置的一个表面处，而把一个
15 检测器放在靠近该装置的对置表面处。该检测器测量通过流体试样
发射出来的光。另一个办法是，可以把光源和检测器放在该装置的
同一侧，在这种情况下，检测器测量由试样散射和/或反射的光。最
后，可以把一个反射器放在该对置表面上或者靠近该对置表面处。
后面的这种类型的装置称做“转移反射”装置，在该装置中，光首
20 先通过试样区发散，然后经过再一次反射。贯穿于本说明书和所附
权利要求书中涉及的“光”应理解为包括红外线和紫外线光谱以及
可见光。涉及的“吸收”的意思是指一条光束穿过介质时的光强的
减少；因此，它包括“真实的”吸收和散射。

透明的检验装置的一个实例在 1994 年 2 月 3 日公开的 Wells 等
25 人的专利 Wo 94/02850 中进行了说明。该装置包括一个密封的壳
体，该壳体是透明或半透明的、不透水的并且是刚性或半刚性的。
一种鉴定材料盛装在该壳体中，同时一种或几种鉴定试剂也放在壳
体中的预定位置。该壳体是开口的，试样只是在要对鉴定之前放入。
鉴定试剂与试样中的被分析物的结合在鉴定结束时将导致所选定的
30 试剂的光学特性，例如颜色的变化。该结果可以用肉眼辨认或者用
光学仪器测出。

1971 年 11 月 16 日授于 Daris 的美国专利 3620676 中公开了一



d) 一个位于该第一通道的第二端的第一囊，该囊在至少第一或第二层中包括至少一部分弹性区并且具有一个至少与该第一测量区和第一通道的总合容积大约相等的容积；以及

5 e) 一个在该第一通道中位于该第一测量区与第一囊之间的第一停止接合区，该接合区包括一个在至少该第一或第二层中的互相对准的通孔，该通孔上叠置有一第三层。

在另一个实施例中，该装置包括：

10 一个由中间层隔开的第一层和第二层，该第一层具有一个盖在其至少一部分面积上的弹性区，在该弹性区中，凹口在中间层的第一表面以及第一层中形成。

a) 一个用于把生物流体的试样导入该装置中的试样入口；

b) 一个测量区，其中该试样经受了一个物理参数的变化，该参数与该流体的被分析物的浓度或特性有关并且受到测量；

15 c) 一个具有一第一端和一第二端的通道，用来提供一条从在该第一端处的试样入口通到该测量区的流体通路；和

d) 一个位于该通道的第二端的囊，该囊在第一层中包括至少一部分弹性区并且具有一个至少与该测量区和通道的总合容积大约相等的容积；以及

20 一个在该通道中位于该测量区与囊之间的停止接合区，该接合区包括两个基本上垂直于该中间层的第一表面的两个通路，每个通路具有一个与该通道流体连通的第一端和一个与在该中间层的第二表面中的凹口流体连通的第二端，该凹口在通路的第二端之间提供了流体连通。

25 该装置特别适合于在生物流体为纯种的血液并且测量区具有一种能催化血液凝固级联的成分的情况下用来测量凝血酶原时间(PT时间)。

图1是本发明装置的平面图；

图2是图1中所示装置的分解图；

图3是图1中所示装置的透视图；

30 图4是供本发明装置使用的一个仪表的简图；

图4A示出了图4所示仪表的一个元件的另一个例；

图5是用来决定PT时间的一条数据曲线；

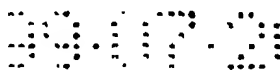


图 6 是本发明装置的另一个实施例的平面图；

图 6A、6B 和 6C 示出了准许试样进入图 6 中所示装置的时间程序；

图 7 是一种具有并联的多个测量区，并联的多个停止接合区以及单个囊的装置的简图；

图 8 是一种具有串联的多个测量区、单个停止接合区、单个囊以及一个在试样入口上面的过滤器的装置的简图；

图 9 是一种具有配置成交替串联的多个测量区和多个停止接合区以及多个囊的装置的简图；

图 10 是一种包括并联的多个测量区、单个囊和单个旁路通道的装置的简图；

图 11 是一种具有串联的多个测量区、串联的多个停止接合区、串联的多个囊以及多个旁路通道的装置的简图；

图 12 是本发明的注模成形装置的分解图；

图 13 是图 12 中的装置的透视图。

本发明涉及一种用于分析生物流体的流体装置。这种装置是可使该流体的一个物理参数或者该流体的一个成分与该流体中的被分析物的浓度或者与该流体的特性相联系的类型。虽然各种各样的物理参数，例如电子的、磁的、流体的或光学的参数都能作为测量的基础，但是光学参数的变化是优先选用的基础，因而下面的详述是指一种光学装置。该装置包括一个试样施加区；一个囊，该囊用来产生一个把试样吸入该装置中的吸力；一个测量区，在该测量区中试样将经受一个光学参数，例如光散射的变化；以及一个停止接合区，用来在充满测量区后使流动精确地停止。

最好是，该装置在测量区上方基本上是透明的，使得该区能够由在一侧的光源和在对置侧测量的透射光所照亮。对试样的测量可以是一个不变的参数，但是通常试样在测量区将经历一个变化，并且该透射光的变化是所研究的分析物或流体特性的一个度量。另一个办法是，从流体试样散射的光或者穿过试样并且再一次完全反射回来（通过一个在对置侧上的反射器）的光，可以由一个与光源放在同一侧上的检测器进行检测。

这种类型的装置适用于生物流体的各种分析化验，例如决定生



12 上。显然，与囊 14 的切口相邻接的层区 26 和/或层区 28 必须是弹性的，以使囊 14 能够受压缩。大约 0.1 毫米厚度的聚酯具有适当的弹性和弹力。最好是，顶层 26 的厚度约为 0.125 毫米，底层 28 的厚度约为 0.100 毫米。当松开该囊时，吸力通过通道 16 把试样吸到测量区 18，该区最好盛装有试剂 20。为了保证测量区 18 能够用试样充满，囊 14 的容积最好至少大约等于通道 16 和测量区 18 的总合容积。如果测量区 18 可以从下面被照亮，层 28 在它和测量区 18 相邻接处必须是透明的。对于 PT 化验来说，试剂 20 包含促凝血酶，该酶不含通常能在冻干的试剂中发现的膨松剂。

10 如图 1、2 和 3 中所示，停止接合区 22 与囊 14 和测量区 18 相邻接；然而，通道 16 的延续部分可以在停止接合区 22 的两侧中的任一侧或者两侧上，从而使停止接合区与测量区 18 和/或囊 14 相隔离。当试样到达停止接合区 22 时，试样的流动就停止。对于 PT 测量来说，当试样到达该位置时使它的流动停止是重要的，以便能再生“红细胞钱串成形”（红细胞叠合），这种停止在使用本发明监测凝血时是一个重要步骤。停止接合区的工作原理在美国专利 5230866 中作了说明，其内容通过引用结合在本文中。

20 如图 2 中所示，所有上述组成部分都通过在中层 24 中的切口而形成，该中层夹在顶层 26 与底层 28 之间。最好层 24 是两面胶粘带。停止接合区 22 是通过在层 26 和/或 28 中的另外一个切口而形成的，该切口与层 24 中的切口对准并且由密封层 30 和/或 32 所密封。最好是，如图中所示出的，该停止接合区包括具有密封层 30 和 32 的层 26 和 28 的切口。用于停止接合区 22 的每个切口至少与通道 16 的宽度一样宽。在图 2 中还示出了一个用来盖住试样入口 12 的任选过滤器 12A。该过滤器可以从纯粹的血液试样中分离出红细胞和/或可以包含一种试剂，该试剂可与血液相互作用以便提供附加的信息。适当的过滤器包括一个各向异性薄膜，最好是可以从加拿大多伦多市的光谱诊断公司买到的聚砜薄膜。任选的反射器 18A 可以装在（或者靠近）层 26 的一个表面上并且位于测量区 18 的上面。如果有反向器存在的话，该装置就变成一个 trans flectance 装置。

30 使用图 1、2 和 3 的带条的方法可以通过参照图 4 中示出的仪器

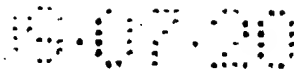


- 零件而取得理解，该仪器设想为一个自动化仪表。或者，也可以采用手动操作。（在这种情况下，在把试样放在试样入口 12 上以前，先用手压下囊 14，然后再松开）。使用者进行的第一步是接通该仪表，由此使带条检测器 40、试样检测器 42、测量装置 44 和任选的
- 5 加热器 46 通电。第二步是插入该带条。较好地，该带条在其至少一部分面积上是不透明的，从而使一个插入的带条将阻挡由检测器 40b 的发光二极管 40a 的照明。（最好是，中间层由一种不透明材料制成，从而使背景灯光不能进入测量装置 44 中）。由此，探测器 40b 探测出带条已经插入并且起动脉致动器 48 以压缩囊 14。然后，
- 10 仪表显示器 50 指示使用者把试样放在试样入口 12 处，因为第三步也是最后一步使用者必须开始测量程序。空的试样入口是可以反射的，当试样被导入试样入口后，它吸收了来自发光二极管 42a 的光，因此减少了反射到检测器 42b 上的光，这种光的减少又发信号给致动器 48 以松开囊 14。通道 16 中的吸力把试样通过测量区 18 引到
- 15 停止接合区 22。来自发光二极管 44a 的光经过测量区 18，而检测器 44b 当试样凝固时检测从该试样发出的光。在具有多个测量区时，测量装置 44 对于每个测量区包括一个发光二极管/检测器对（像 44a 和 44b 那样）。分析作为时间的函数（如下面所述）的发射光可以作出 PT 时间的计算，该时间显示在仪表显示器 50 上。最好是，
- 20 试样温度由加热器 46 保持在 37° 左右。

如上所述，检测器可以简单地通过检测光信号的（光谱）反射的减少而检测出在试样入口 12 处的试样，该光信号由发光二极管 42a 发射并且由检测器 42b 检测。但是，该简单装置不能在纯种的血液试样与某些弄错了放在试样入口处的其他液体（例如血清）或者甚至是可能接近试样入口 12 的一个物体（例如手指）之间容易地进行区别，从而使该装置可能会错误地断定已经放有一个适当的试样。为避免这类错误，另一个实施例测量来自试样入口的漫反射。该实施例示于图 4A 中，图中示出检测器 42b 位于与带条 10 的平面相垂直的位置。在图 4A 中所示装置的情况下，如果把纯种的血液

25 试样放在试样入口 12 处，由检测器 42b 检测出的信号先是由于血液试样的散射而突然地增加，然后又由于红细胞钱串形成而减少（下面将说明）。因此，为检测装置 42 编制的程序设计在使致动器 48

30



在松开囊 14 以前需要这种类型的信号。延迟几秒钟松开囊 14 基本上不会影响仪表指示（下面将说明）。

图 5 示出了一条典型的“凝固特性”曲线，图中来自检测器 44 b 的电流作为时间的函数给出。首先，在测量区由检测器以时间位置 1 检测血液。在位置 1 与 2 之间的时间间隔 A 中，血液充满了测量区。在该时间间隔期间，电流由于红细胞的光散射而减少，因此它是红细胞比率的一个近似的度量值。在位置 2 处，试样已充满了测量区并且处于静止状态，其运动已由停止接合区所阻止。红细胞象硬币一样开始层叠（红细胞钱串形成）。该红细胞钱串效应在位置 2 与 3 之间的时间间隔中可以使通过试样的光透射增加（并且使散射减少）。在位置 3 处，凝固血块形成终止了红细胞钱串的形成并且通过试样的光透射达到一个最大值。PT 时间可以根据在位置 1 与 3 之间的间隔 B 或者位置 2 与 3 之间的间隔计算。此后，血液状态从液体改变成半固体凝胶并使光透射产生相应的减少。在最大值 3 与终点值 4 之间的电流减少值 C 与试样中的血纤维蛋白原相关。

如上所述，图 2 中的装置最好通过把热塑料薄板 26 和 28 层叠在其两个表面上都有胶粘剂的热塑料中间层 24 上而形成。构成在图 1 中所示的各个组成部分的切口可以例如通过对层 24、26 和 28 的激光切割或冲切而制成。另一个办法是，该装置可以由模压塑料制成。最好是，薄板 28 的表面是亲水的。（薄板 9962，可以从 3 M, St. Paul, MN 购得）。但是，该表面无需被弄湿，因为没有毛细管吸力试样流体也将充满该装置中。因此，薄板 26 和 28 可以是未经浸渍的聚酯或其他热塑料板，这在本技术领域是众所周知的。同样，由于重力与充满无关，该装置可以在任何方向工作。与具有许多排出孔的毛细管填充装置不同，试样可能通过其中产生泄漏，本发明的装置在试样施加以前可通过试样入口排出，这意味着首先插入仪表中的这部分带条是没有孔的，从而减少了受污染的危险。

图 6 是本发明的装置的另一个实施例的平面图，图中该装置包括一个使通道 16 与囊 14 相连通的旁路通道 52。该旁路通道的作用与工作通过参考图 6A、6B 和 6C 就能够理解，图中示出了一个时间程序，在该程序进行过程中，试样被吸入装置 10 中以便进行测量。



图 6A 示出了在使用者已将试样施加到带条上, 同时囊 14 受压缩以后的情况。这种情况通过施加一滴或多滴血就可以实现。

图 6B 示出了松开囊以后的情况, 在入口通道 16 中的合成减压最初把试样吸入测量区 18 内。当试样到达停止接合区 22 后, 试样受到一个背压, 该背压使它停止并且使另一个试样吸入该旁路通道中。

图 6C 示出了取得读数时的情况。试样此时被隔离并且在测量区 18 中处于静止状态。过量试样和/或空气已被吸入旁路通道 52 中。

10 图 6 的旁路通道提供了优于图 1-3 的“基本”带条的工作的一个重要的改进。在基本带条中, 停止接合区 22 在试样充满测量区 18 以后就使试样的流动停止。如前面所说过的, 为促进红细胞钱串形成, 停止试样流动是很重要的。又如前面所说过的, 停止接合区由于流动通道的横截面发生突然变化处作用在该流体的前缘处的弯月面上的表面张力的作用而实现了该流动停止。在基本带条中, 当
15 在试样一侧上的压力保持与大气相通时, 在停止接合区的囊一侧上的压力则低于大气压力。因此, 在两侧有环境压力不平衡的情况, 不平衡愈大, 下述风险也就愈大, 即停止接合区将发生泄漏并且试样将流过停止接合区, 与红细胞钱串发生干涉, 并因而提供了不精
20 确的 PT 值。

旁路通道 52 可使该风险减至最小。停止接合区的囊一侧上的减压可将试样吸入旁路通道中 (图 6B、6C), 直至环境压力与在停止接合区的两侧上的大气压力相等为止。应注意在囊一侧上的 (减) 压是比较不受控制的。由于可使停止接合区的两侧上的压力均匀,
25 旁路通道 52 允许使用具有更大吸力的较大的囊。而较大的囊又能提供该装置的更加可靠的工作。

图 7 示出了一个其中有多 (图中为 3 个) “并联”测量区的本发明的实施例。也就是说, 通道 116 P、216 P 和 316 P 基本上同时充满 (假定它们具有相同的尺寸)。图 7 中所示的使通道和测量
30 区都充满血液的情况, 如上所述, 可以通过把试样放在试样入口 112 处, 同时使囊 114 受压缩, 然后再松开囊 114, 即可实现。如上所述, 第一步是把试样放在试样入口 112 处, 同时使囊 114 受压缩。

9.07.20

说明书附图

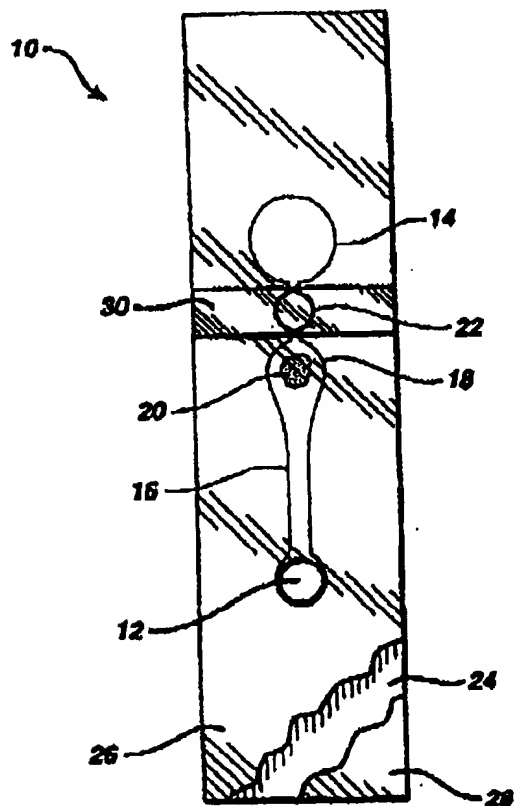
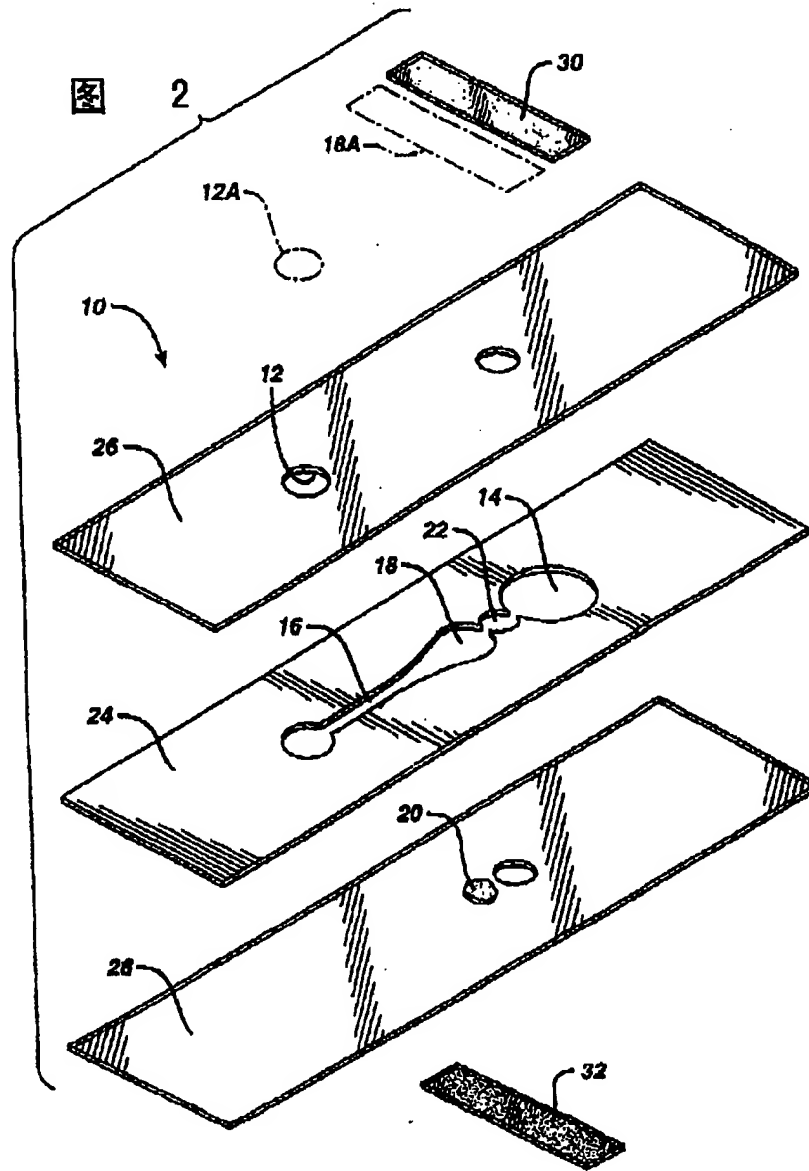


图 1

09.07.20



9-07-20

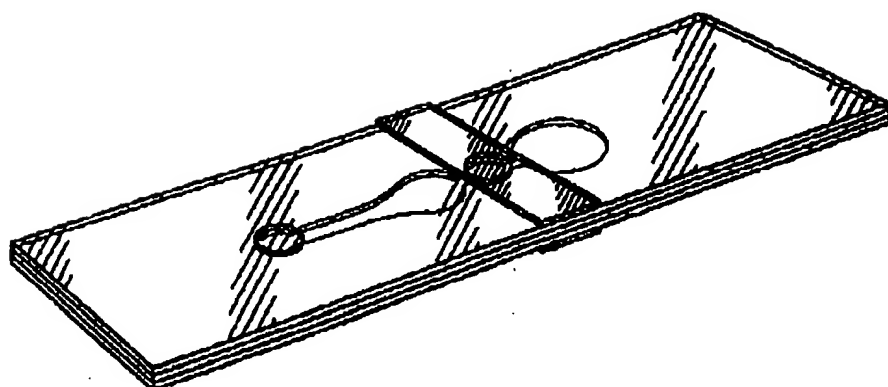
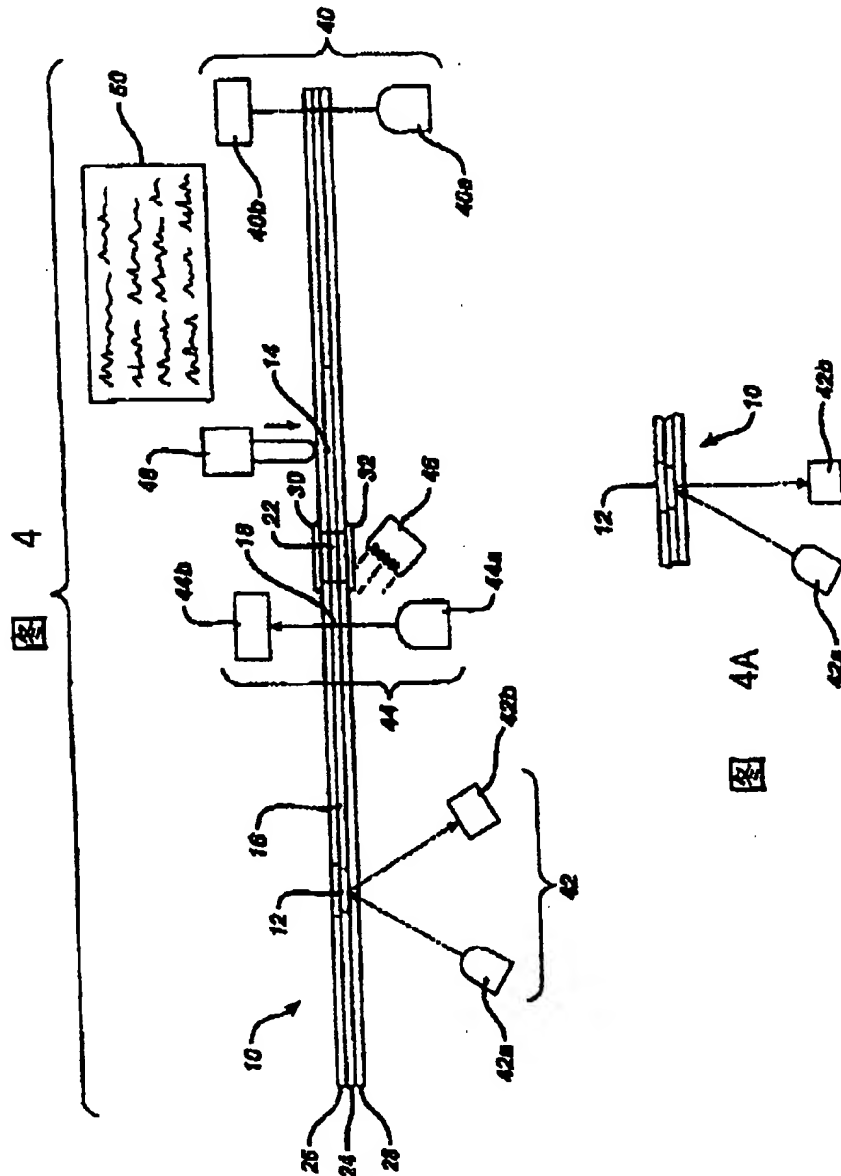


图 3

19:07:20



9:07:20

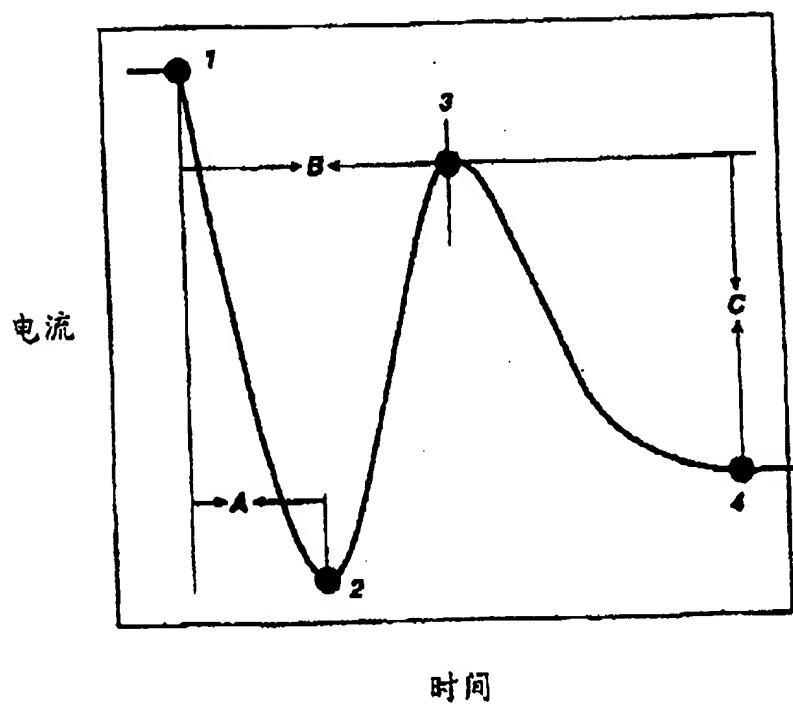


图 5

2007 20

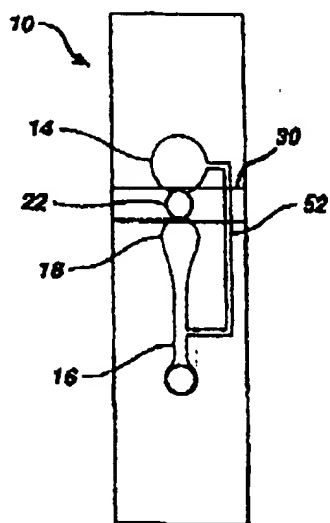


图 6

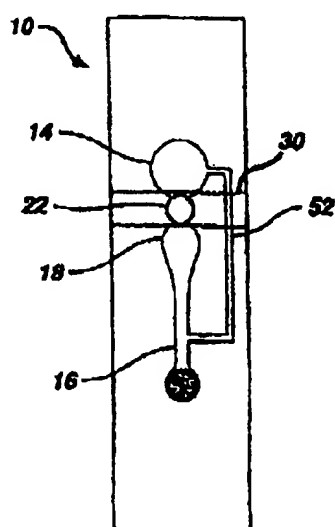


图 6A

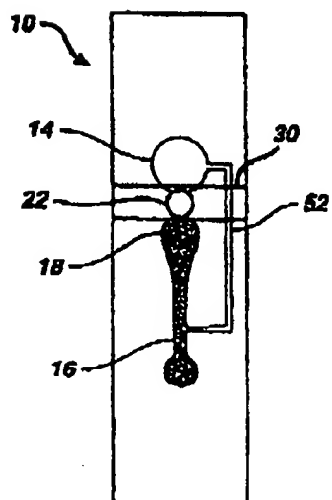


图 6B

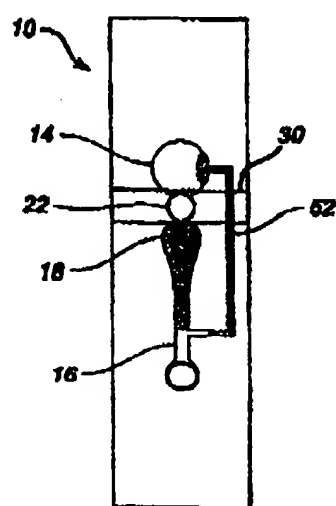


图 6C

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.